

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—162772

⑪ Int. Cl.<sup>9</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和55年(1980)12月18日

C 07 D 213/64

7138—4C

213/65

7138—4C

213/68

7138—4C

213/70

7138—4C

213/82

7138—4C

213/85

7138—4C

215/22

7306—4C

217/14

7306—4C

217/24

7306—4C

235/26

7306—4C

239/32

6670—4C ※

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 置換酢酸誘導体の製造法

尼崎市武庫豊町2の5の53の30  
3

① 特 願 昭55—69434

⑤ 出 願 人 塩野義製薬株式会社

② 出 願 昭49(1974)5月22日

大阪市東区道修町3丁目12番地

③ 特 願 昭49—58244の分割

⑥ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

⑦ 発 明 者 浜田芳徳

最終頁に続く

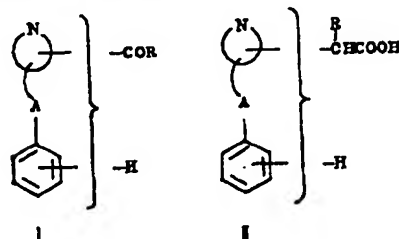
明 細 書

1 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

一般式Ⅰで表わされる化合物にアルコキシノレン三炭化水素基置換フォスホランを反応させて得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式Ⅱで表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



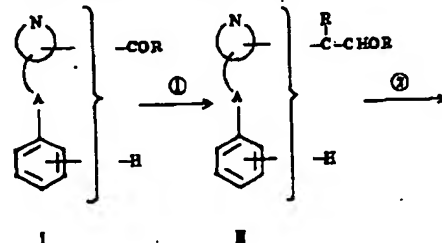
(式中、Nはピリロン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Bは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Nおよび上記ベンゼン環上には反応に影響を及ぼさない

3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂環を有していてもよく-COR基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。

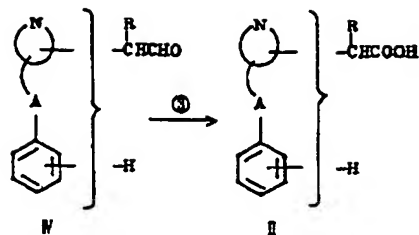
3 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によって示される。



(以下余白)



(式中、 $\text{N}$ はピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、 $\text{N}$ および上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない1〜3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂環を有していてもよく、 $-\text{COH}$ 基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい、R'はアルキル基を表わす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フォスホランと反応させるいわゆるウィティフヒ(Wittig)反応に付し(反応①)、得られる化合物IIを加水分解に付し化合物IIIとした(反応②)後酸化反応に

- 3 -

常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIIはついで反応④すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ水あるいは含水溶液の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物IVは単離することなく次工程⑤に付すことができる。

反応⑤は化合物IVのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、硝酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上記反応①、④および⑤の工程において反応を受ける環上の置換基は各反応の前後に置換基を修飾

- 3 -

特願昭55-162772(2)

付して目的とする置換酢酸誘導体IIを得る(反応①)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。反応①は通常のウィティフヒ反応に従って行えばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フォスホラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフォスホラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フォスホラン、エトキシメチレントリブチルフォスホランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フォスホランにハロゲン化水素が付加したフォスホニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加温下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で反応させるのが通常実用的である。反応は適

- 4 -

することにより、最終において目的化合物を得るようにすることができる。

なお、原料化合物Iはハロゲンピリジン類にフェノール類またはチオフェノール類を必要に応じて塩基性物質の存在下に反応させることにより、製造される。

かくして得られた化合物IIはさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

- 5 -



粉末にしたメトキシメチレントリフェニルフォ  
スフオリウムクロライド $2.324g$ をエーテル  
 $240ml$ に懸濁し、内温 $15\sim 20^{\circ}C$ で $1.125$   
モルフェニルチウムエーテル溶液 $60ml$ を滴下  
後 $15^{\circ}C$ で $15$ 分間かきまぜる。2-フェノキシ  
-5-アセチルピリジン $2.14g$ のエーテル溶液  
 $140ml$ を $30$ 分で滴下後室温で $14$ 時間かきま  
ぜる。不溶物を除去し母液に水を加えエーテル  
で抽出する。抽出液を水洗、乾燥剤を除去し  
残渣 $17.62g$ をシリカゲルカラムクロマトに付  
す。ベンゼン/酢酸エチル $(50:1)$ 溶出部を  
減圧蒸留すると $b.p. 147\sim 149^{\circ}C$ の2-フェ  
ノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル  
)ピリジン $5.42g$ を得る。

元素分析  $C_{15}H_{15}O_2N$ として  
計算値: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.89  
実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79  
IR  $\frac{CHCl_3}{max} cm^{-1}$  1658, 1590  
NMR  $\delta(CDCl_3)$  1.88, 1.95 (3H, d), 1.367,  
3.70 (3H, s), 6.12, 6.33 (3H, q)

- 7 -



特開昭55-162772(3)

本品 $4.68g$ を $2N$ 塩酸 $50ml$ に加え、窒素気  
流中一夜かきまぜた後反応液にベンゼン $10ml$ を  
入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム $1.3g$ の水  
溶液 $30ml$ を $20$ 分で滴下さらに室温で $10$ 分間  
かきまぜた後不溶物を除去し母液を炭酸水素ナト  
リウムで $pH 3\sim 4$ としてエーテルで抽出する。抽  
出液を $5\%$ 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、  
 $10\%$ 塩酸で $pH 4$ とした後エーテルで再び抽出す  
る。抽出液を水洗、乾燥剤を除去する。残渣  
 $6.10g$ をベンゼン/石油エーテルで再結晶する  
と $mp 88\sim 90^{\circ}C$ の2-(2-フェノキシ-5-  
ピリジル)プロピオン酸 $2.10g$ を得る。本品は  
他の方法により調製された標品と同定された。

#### 実施例2-103

以下実施例1と同様にして下記の化合物を得る。  
なお、下記表中で用いられる番号は下記の意味を  
表わし、A欄において例えば2-0はピリジン環  
の2位がエーテル結合していることを表わし、 $X_1$ ,  
 $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ および $Y_3$ 欄において例えば $\alpha-Cl$ はク  
ロルが母核の $\alpha$ 位を置換していることを表わす。

- 8 -

Me = メチル基, Me<sub>t</sub> = メトキシ基, Et = エチル基,  
Pr = プロピル基, i-Pr = イソプロピル基,  
Bu = ブチル基, i-Bu = イソブチル基,  
s-Bu = s-ブチル基, t-Bu = t-ブチル基,  
Ac = アセチル基, An = アニリノ基,  
 $Ca(OH_2O)$  = カルシウム塩 (水合物),  
Al = アルミニウム塩, d = 分解点。

(以下空白)



実験例 No.	R- COOH の位置	R	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	φ (°C)
2	3	M <sub>0</sub>	3-O	H	H	H	H	H	135~135.5
3	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	119~120.4
4	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	98~99.4
5	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	107.5~108.5
6	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	84~85.2
7	3	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	110~111
8	3	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	94~95
9	3	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	114~115
10	2	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/135~136
11	2	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/130~131
12	4	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	166~167
13	4	M <sub>0</sub>	2-8	H	H	H	H	H	129~130.4
14	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	101~102.4
15	3	M <sub>0</sub>	6-8	H	H	H	H	H	143~145
16	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	98~99
17	4	M <sub>0</sub>	2-8	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/140~141
18	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/155
19	4	E <sub>1</sub>	3-O	H	H	H	H	H	92~93
20	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	106~107
21	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	105~106.4
22	3	E <sub>1</sub>	6-O	H	H	H	H	H	123.4
23	4	M <sub>0</sub>	3-O	H	H	H	H	H	154~156.4
24	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/155~157
25	3	M <sub>0</sub>	6-8	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/150
26	4	M <sub>0</sub>	3-O	H	H	H	H	H	140~142 (乾燥)
27	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	200~201
28	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/177~179
29	3	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/125~126
30	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/145

- 10 -

実験例 No.	R- COOH の位置	R	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	φ (°C)
31	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	115~116.4
32	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	132~133.4
33	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	142~143.4
34	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	136~137.4
35	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	206~208.4
36	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	119~120
37	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	138~139.4
38	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	120~121
39	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	135~136
40	3	M <sub>0</sub>	6-O	2-M <sub>0</sub>	H	H	H	H	92~93
41	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	115~116
42	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	96~97
43	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	63~67
44	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	81~82
45	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	120~121
46	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	90~91
47	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	145~146
48	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	77~78
49	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	86~87.4
50	3	M <sub>0</sub>	6-O	3-M <sub>0</sub>	H	H	H	H	107~108
51	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/193.4
52	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/194
53	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/202.4
54	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	123~124.4
55	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	103~104.4
56	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	128~129
57	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	113~114
58	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	135~136
59	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	135~136
60	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/194
61	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	125~126.4
62	4	M <sub>0</sub>	2-O	H	H	H	H	H	126~127.4
63	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)/145~146.4
64	3	M <sub>0</sub>	6-O	H	H	H	H	H	120.5~121.5

実施例 No.	R -CHCOOH の位置	R	-A-	X, X <sub>2</sub>	Y, Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	mp(°C)
65	3	Me	6-0	H	H	2,3-ベンジ	H 131~132
66	3	Me	6-0	4-Me	5-Me	H	H H 144~145
67	4	Me	2-0	5,6-ベンジ	H	H H	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)2/16~2/7
68	3	Me	6-0	4,5-ベンジ	H	H H	122~123
69	3	Me	6-0	4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H H	151~152
70	3	Me	6-0	H	H	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H 1225~1235
71	3	Me	6-0	H	H	3-Me	H H 69.5~70.5
72	3	Me	6-0	2-Me	4-Me	H	H H C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)2/88
73	3	Me	6-0	H	H	4-OH	H H 167~169
74	3	Me	6-0	H	H	4-AcO	H H 161~162
75	3	Me	6-0	H	H	4-i-Pr	H H 89~91
76	3	Me	6-0	H	H	4-Pr	H H 81.5~82.5
77	3	Me	6-0	H	H	4-t-Bu	H H 112~113
78	3	Me	6-0	H	H	4-n-Bu	H H 67~71
79	3	Me	6-0	H	H	4-Bu	H H C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)140~142
80	3	Me	6-0	H	H	4-i-Bu	H H C <sub>6</sub> 114~119(d)



実施例 No.	X, X <sub>2</sub>	フェニル基 の位置	Y, Y <sub>2</sub>	ピリミ チン基 の位置	mp(°C)
81	H	2	H	3	76~77
82	H	2	H	4	129~130
83	5-CN	2	H	4	198~200
84	5-CONH <sub>2</sub>	2	H	4	211~212
85	H	3	H	4	130~131
86	H	4	H	4	180~181
87	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	2	H	4	166~167
88	3,4-ベンジ	2	H	4	145~147
89	3-Me	2	H	4	155.5~156
90	4-Me	2	H	4	142~143
91	4-Me	2	H	4	123~124
92	4-Me	2	H	4	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)273~275
93	5-B	2	H	4	137~138
94	3-Me	4	H	4	152~153
95	5-Me	2	H	4	132~134
96	3-Me	2	H	4	121~122
97	H	2	3-Me	4	107~108
98	H	2	3-Me	4	C <sub>6</sub> (H <sub>5</sub> O)158d
99	5	2	H	4	136~138
100	H	2	3-Me	4	150~151
101	H	2	3-Cl	4	98~99
102	H	2	3-Cl	4	145~146
103	H	2	3-Cl	4	127~128

実施例 104-107

実施例 1 と同様にして下記の化合物を得る。

2-〔6-〔2-ピリジルオキシ〕-2-ナフ  
チル〕プロピオン酸、mp 197~198℃。2-〔4-〔1-フェニル-1,2,3,4-テトラ  
ゾリルオキシ〕フェニル〕プロピオン酸、mp 165  
~166℃。2-〔4-〔2-ピリミジルオキシ〕フェニル  
〕プロピオン酸、mp 174~175℃。2-〔4-〔1-ノチル-2-ベンズイミダゾ  
イルオキシ〕フェニル〕プロピオン酸、mp 184  
~185℃。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁護士 岩崎 光雄

## 第 1 頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>3</sup>

//A 61 K 31/415

31/44

31/455

31/47

識別記号

ABG

ABE

AAH

ABG

庁内整理番号

⑦発明者 岡田哲夫

堺市三条通2の5